No 103

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1975

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MARTINE VIVILLE

née le 5 Juillet 1946 à Paris XVIIIe

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE DE LA POLYGLOBULIE PRIMITIVE

Président : Monsieur L. C. BRUMPT, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1975

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MARTINE VIVILLE

née le 5 Juillet 1946 à Paris XVIII^e^

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE DE LA POLYGLOBULIE PRIMITIVE

Président : Monsieur L. C. BRUMPT, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0043

A mes parents.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur L.C BRUMPT,

qui m'a fait l'honneur d'accepter

la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux et reconnaissant.

PLAN.

=-=-=

I - Introduction :

L'Ankylostome comme traitement de la polyglobulie.

II - Diagnostic d'une polyglobulie :

1° examens de laboratoire
2° vraie et fausse polyglobulie
3° les diverses polyglobulies
4° la maladie de Vaquez

III - Historique du traitement de la Polyglobulie :

IV - L'Ankylostomothérapie :

1° l'Ankylostomiase
2° technique du traitement

V - Avantages et inconvénients :

par rapport aux autres traitements.

VI - Conclusions.

I - INTRODUCTION

La polyglobulie se caractérise par une augmentation du nombre des globules rouges mesurée lors de la NFS et confirmée par l'augmentation du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Les polyglobulies relatives et les polyglobulies secondaires ayant des causes précises et connues, pourront donc être traitées, le traitement étant, dans ce cas, celui de la cause initiale. Quant à la maladie de Vaquez, sujet que nous nous proposons de traiter, son étiologie inconnue ne nous laisse que le choix d'un traitement symptomatique. De nombreuses thérapeutiques ont été jusqu'à présent proposées, mais aucune d'entre elles n'est entièrement satisfaisante.

C'est pourquoi, nous avons trouvé intéressant de remettre à l'ordre du jour une thérapeutique qui avait été utilisée depuis longtemps par le Pr. Brumpt et qui, outre son efficacité supérieure à celle des autres traitements, parait comporter beaucoup d'avantages et peu d'inconvénients, ce qui n'est pas le cas des autres thérapeutiques. Je veux parler de l'Ankylostomothérapie.

DIAGNOSTIC D'UNE POLYGLOBULIE

L'excès de la réserve érythrocytaire va pouvoir être diagnostiqué par divers examens dont : le taux des hématies circulantes

et : la valeur fonctionnelle des hématies circulantes.

Les valeurs normales sont de :

- 4,5 à 5,8 Millions par mm3 chez un homme
- 4,2 à 5,4 Millions par mm3 chez une femme
- 4,é à 5,2 Millions par mm3 chez un enfant
- 4,5 à 6,2 Millions par mm3 chez un nouveau-né

cette mesure ne donne qu'une concentration des globules rouges par rapport au volume sanguin total. Le décompte réel du taux des globules rouges demande donc des méthodes mesurant ce volume.

Le volume globulaire est de :

- 27 à 33 ml/kg chez un homme
- 23 à 28 ml/kg chez une femme

La valeur fonctionnelle des hématies circulantes est déterminée par :

- le taux d'hémoglobine
- la valeur globulaire
- le volume corpusculaire moyen
- la C. C. H. M.
- l'hématocrite

La mesure quantitative de l'érythropoïese basée sur 4 examens, va complèter la mesure de la réserve érythrocytaire pour affirmer le diagnostic de polyglobulie. Ces 4 examens sont les suivants :

- mesure de réticulocytose
- myélogramme
- biopsie médullaire
- épreuves isotopiques qui étudient le métabolisme du fer par le marquage de celui-ci.

Lorsque le diagnostic de polyglobulie a été affirmé par les examens de laboratoire,

il va s'agir de différencier :

- 1) les polyglobulies relatives où l'érythropoïèse est normale et où le chiffre des globules rouges semble être augmenté en raison d'une hémoconcentration, d'une diminution du volume plasmatique, et les polyglobulies absolues.
- 2) Ces polyglobulies absolues comportent un nombre de globules rouges réellement augmenté une érythropoïèse excessive.
  Elles se différencient en polyglobulies primitives et polyglobulies secondaires, selon leur origine.
- 3) Il y a également une sorte de polyglobulie appelée :
  Polyglobulie "masquée", qui comporte un hémogramme normal et une masse globulaire totale et un volume plasmatique augmentés. On voit ces polyglobulies "masquées" surtout dans l'asystolie globale.

Dans les polyglobulies relatives :

- 10 % de l'ensemble des polyglobuliques sont des hommes d'environ 50 ans, obèses, hypertendus, athéroscléreux. Cette polyglobulie "neurogénique" serait familiale.

- Le phéochromocytome est la 2ème cause de polyglobulie relative.

Quant aux polyglobulies absolues, elles comportent, tout d'abord :

I - Les polyglobulies secondaires ou symptomatiques.
Parmi celles-ci nous citerons pour mémoire :

- A) Les polyglobulies compensatrices. ce sont des polyglobulies provoquées par des :

  - méthémoglobinèmies congénitales ou acquises.
  - sulfhémoglobinémies d'origine toxique.
  - intoxications chronique par le goudron, l'aniline, le bismuth.
  - cobalt.
  - hypoxémie chronique.
  - Dans ce cas les étiologies sont nombreuses :

  a) Hypoxémie provoquée par l'altitude il y a augmentation des globules rouges, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite. La grandeur de la réponse polycythèmique dépend du degré, de la durée et de la permanence du stimulus hypoxique. Il existe de grandes variations individuelles. L'augmentation

du taux d'hémoglobine est en rapport étroit avec la diminution de la saturation oxyhémoglobinée, elle-même en relation avec la dépression barométrique.

b) Les shunts artério-veineux pulmonaires.

c) Cardiopathies congénitales.

d) Polyglobulie du "Syndrome de Pickwick".

e) Insuffisance respiratoire chronique.

Dans tous les cas la maladie a commencé par une bronchite aiguë à renouvellement annuel au début, puis, s'est installé un état de bronchorrhée à recrudescence saisonnière ou non. La plupart des malades ont une bronchite chronique avec emphysème, et asthme dans certains cas, l'étiologie peut-être :

- d'origine pariétale : - gibbosité
  - séquelles pleurales
  - paralysies
  - obésité
- d'origine broncho-pulmonaire :
  - sténose bronchique
  - séquelles fibreuses
  - abcès du poumon

Le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le nombre de globules rouges, le volume globulaire total sont augmentés, mais les chiffres ne sont pas très élevés, inférieurs à ceux de la maladie de Vaquez. Et il existe une hypochromie authentique dans la polyglobulie de l'hypoventilation alvéolaire, ainsi qu'une nette augmentation du volume globulaire moyen. Les signes cliniques sont différents de ceux de la maladie de Vaquez. Après ces polyglobulies compensatrices, viennent :

- B) Les polyglobulies secondaires à des affections viscérales. Le plus souvent tumorales.

a) Tumeurs bénignes et lésions pseudo-tumorales.

- au niveau du rein :
  adénome du rein, kyste solitaire, hémangiome du rein, polykystose rénale, hydronéphrose.

- fibromyome utérin, lutéome intra-ovarien
- hamartome du foie.

b) tumeurs malignes

- cancer du rein : représente 95 % des tumeurs rénales à l'origine de polyglobulie, mais leur fréquence est de 2 à 3 %. Le cancer le plus fréquent est l'épithélioma à cellules claires.
- hémangioblastome du cervelet
- cancer du foie (hépatome avec ou sans cirrhose)
- cancer du corps thyroïde
- cancer de l'estomac
- cancer de la prostate
- cancer de la vessie
- phéochromocytome
- myélome multiple

il existe une grande fréquence de l'association polyglobulie et cancer. On la trouve dans 20 % des hémangioblastomes du cervelet, et dans 2 - 3 % des cancers du rein ; ce sont des hommes dans les 3/4 des cas. Le malade est souvent adressé pour polyglobulie évoquée sur l'érythrose du visage, et les signes de pléthore cérébrale.

Les signes cliniques sont comparables à ceux de la maladie de Vaquez, mais il existe des signes hématologiques spéciaux dans les polyglobulies tumorales.

Il s'agit d'une polyglobulie absolue avec augmentation de la masse sanguine, hématocrite élevé, volume globulaire élévé, un chiffre élevé de globules rouges, parfois supérieur à 10 millions ; les globules blancs sont normaux ou un peu augmentés.

La moëlle est riche avec érythroblastose élevée mais intégrité des autres lignées.

splénomégalie exeptionnelle. la V S est augmentée (10-15), les α 2 globulines également ; la polyglobulie suit les fluctuations de la néoplasie, celle de la tumeur primitive comme celle des métastases. Le traitement chirurgical, les médicaments anti-cancéreux la font disparaitre.

Le diagnostic entre polyglobulie secondaire et maladie de Vaquez est parfois difficile. La mesure de l'activité érythropoïétique du plasma peut être une bonne méthode de diagnostic.

Nous allons donc voir, à présent, dans le groupe des polyglobulies absolues, une polyglobulie qui est primitive :

II - La maladie de Vaquez :

Diverses étiologies ont été évoquées, par exemple une origine toxique (vapeurs d'essence, de gaz, peinture, benzol, surtout), une origine traumatique (rupture de rate), infectieuse (syphilis, tuberculose splénique primitive). Mais aucune n'a pu être vérifiée et cette maladie reste donc cryptogénétique.

Elle touche l'adulte d'âge moyen ou avancé de la vie, mais les autres âges sont également atteints.

Très rare chez les noirs, elle serait fréquente chez les juifs d'Europe centrale.

Elle débute de façon progressive et insidieuse, par une asthénie, des troubles nerveux, digestifs, parfois par des signes plus évocateurs : céphalée, troubles visuels, dyspnée, douleurs des membres, érythrose progressive de la peau.

Cette maladie comporte 2 signes principaux : l'érythrose et la splénomégalie.

1) l'érythrose est nette au niveau des joues, ailes du nez, lèvres, oreilles, face dorsale des mains, Membres inférieurs.
De multiples réseaux vasculaires parcourent la cornée et il existe des troubles fonctionnels oculaires (picotements, larmoiement, photophobie) nævi angiomateux.
L'érythrose n'est pas directement proportionnelle au taux de la polyglobulie. C'est l'état vasculaire plus que le chiffre des globules rouges qui conditionne le degré d'érythrose.
L'érythrose fait ensuite place à l'érythrocyanose puis à la cyanose lorsque la maladie en est à une phase avancée. Il existe un engorgement vasculaire caractéristique qui est révélé très tôt par le fond d'oeil : la papille est en diaphragme, la rétine grisâtre. Les veines sont volumineuses, gorgées de sang, tortueuses, avec des varicosités.

2) La splénomégalie
Pratiquement constante (75 % des cas), en général modérée ; les très grosses rates orienteraient vers un autre diagnostic, mais elles peuvent exister ainsi que celles qui sont à peine palpables.

La rate est ferme, régulière, indolore, parfois très dure quand la maladie est ancienne.

cette splénomégalie s'est installée progressivement et peut donner lieu à des douleurs de l'hypocondre gauche, une sensation de plénitude de l'abdomen.

3) L'hépatomégalie

Peut-être retrouvée dans environ 25 % des cas.

Le foie est mou et son volume augmenterait avec la polyglobulie.

4) Autres signes cliniques

a) Troubles nerveux : ils sont variés et seraient précoces, parfois ils existeraient avant l'érythrose et les signes hématologiques.

- la céphalée est le signe le plus fréquent, elle est tenace, diffuse, pulsatile, parfois très intense. Sensation d'afflux sanguin à la tête avec bouffées de chaleur.
  On note parfois des migraines typiques suivies de vomissements.
- les vertiges avec bourdonnements d'oreille et sensations giratoires sont très fréquents.
- des douleurs sont parfois notées, elles sont osseuses, épiphysaires, parfois il existe un caractère de tension profonde, de torsion au niveau des mains et des pieds. Les sédatifs anodins soulagent facilement ces phénomènes douloureux.
- l'asthénie est fréquente et il existe des troubles caractériels et psychiques.
- on note des troubles neuro-végétatifs tels que hyperhydrose, salivation exagérée, soif, boulimie, troubles du sommeil avec tendance au sommeil diurne.
- les troubles visuels ont été notés (scotome, hémianopsie embolie de l'artère centrale de la rétine, amaurose transitoire)

b) troubles vasculaires

Ils sont très fréquents.

- Les douleurs érythromélalgiques sont assez caractéristiques de la maladie de Vaquez. Elles sont d'intensitévariable selon qu'il s'agissent d'une simple vaso-dilatation ou d'une hémorragie sous-cutanée. Ce sont des douleurs survenant par accès et siégeant aux extrémités inférieurs (gros orteil surtout) ce sont des sensations de brûlure intense qui s'exagèrent au

repos, en position allongée, et sont calmées par la marche.
Les articulations sont ensuites tuméfiées et gonflées, pouvant simuler un R.A.A. et des ecchymoses peuvent apparaître.
Ces troubles érythromélalgiques ne sont pas proportionnels au degré de la polyglobulie et sont en rapport avec la régulation vaso-motrice.
Il peut y avoir des spasmes artériels avec claudication intermittente.

- Le prurit

Ce signe semble être d'une grande fréquence, et le Pr. Brumpt l'a trouvé chez presque tous ses malades. Le prurit viendrait immédiatement après l'érythrose et la splénomégalie et serait même parfois le 1er signe de la polyglobulie.
Il survient en général la nuit, quand le malade se couche.
Il est souvent provoqué par la chaleur et surtout les ablutions d'eau chaude. Les variations d'intensité des fourmillements sont liés au taux de la polyglobulie.

- il y a aussi des lésions cutanés diverses (tâches brunâtres, eczéma, urticaire...)
- il n'y a pas de troubles cardiaques, pas d' H.V.G, pas d' H.T.A.

c) les troubles digestifs sont très fréquents (anorexie, pesanteur post-prandiale, nausées, vomissements, constipation)

d) l'albuminurie se voit souvent mais sont taux est modéré, et il n'y a aucun signe de néphrite.
On note aussi souvent une hypercholestérolémie, une hyperuricémie, un métabolisme de base augmenté.

5) Les thromboses

Elles sont très fréquentes ; dans 1/3 des cas selon J. Bernard.

- les thromboses cérébrales sont les plus fréquentes ; elles se constituent progressivement ; l'hémiplégie augmente puis régresse.
- les phlébites surviennent souvent chez les porteurs de varices.
- des douleurs abdominales sont évocatrices d'une thrombose du tronc mésentérique ou du tronc porte. Il y a souvent une symptomatologie de pyléphlébite chronique?

6) Les hémorragies

Elles sont pratiquement aussi fréquentes que les thromboses, mais ne présentent pas de caractère de gravité. Ce sont des épistaxis, des gingivorragies, rarement des hématémèses ou des moelenas.
La survenue simultanée chez le même malade d'hémorragies et de thrombose n'est pas rare. Le pronostic de la maladie de Vaquez est conditionné par les accidents thrombotiques ou hémorragiques.

- les examens sanguins révèlent :

a) un chiffre de globules rouges compris entre 6,5 et 7 Millions.
   - L'hématocrite est de 60 à 70 % parfois 80 %.
   - Le volume globulaire moyen est inférieur à la normale. (alors que les polyglobulies secondaires sont souvent macrocytaires).
   - Le taux d'hémoglobine est toujours nettement augmenté : entre 105 et 165 %.
   - La valeur globulaire est au-dessous de l'unité.
   - La V.S. est diminuée (0 à 5).
   - La C.C.H.M. indique une normochromie.

b) Les leucocytes sont nettement augmentés : 15 à 20 000. exeptionnellement : 55 000, en général 10 000.
   La prolifération se fait au niveau des différentes lignées :
   - neutrophiles : 70 à 90 %
   - éosinophiles : 6 à 12 % dans 50 % des cas.
   - basophiles : 1 à 8 %
   - lymphocytes : sont diminués en pourcentage.
   - monocytes : normaux.

   Des myélocytes sont souvent présents.
   Selon J. Bernard il y aurait des cellules immatures de la lignée myéloïde dans la moitié des cas, et une image leucémique dans 20 % des cas.
   Dans la maladie de Vaquez, il y a donc une prolifération des éléments blancs qui est aussi caractéristique que celle des hématies. Le nombre des éléments adultes et normaux est augmenté.

c) Quant aux plaquettes elles seraient également augmentées, selon J. Bernard les 2/3 des sujets ont plus de 300 000 plaquettes, et la moitié en a entre 500 000 et 1000000. Selon d'autres auteurs, le chiffre des plaquettes serait normal. On peut citer un chiffre moyen de 390 000.

d) On va pratiquer des examens complémentaires :

- un bilan de coagulation :
  * selon certains, seule l'irrétractibilité du caillot est constante.
    Classiquement, il y a un retard de la coagulation, une mauvaise rétractibilité du caillot, une augmentation du temps de saignement ; le signe du lacet est souvent positif.
  * la masse totale du sang est toujours augmentée.
  * la viscosité du sang est toujours supéricure à celle du sang normal. Il existe un parallélisme entre les chiffres de la viscosité et ceux des globules rouges.
  * la densité sanguine est augmentée.
  * la pression veineuse est souvent augmentée.
  * l'électrophorèse montre une élévation des ℓ globulines.
  * le fer sérique est diminué (son taux est d'environ 50 ℓ).
  * le myélogramme révèle classiquement : une moëlle hyperplasique portant sur toutes les lignées avec prédominance sur la lignée érythroblastique.
  * le splénogramme montre, classiquement, une réduction du nombre d'éléments avec modification de l'étalement.

Il y a des formes cliniques de la maladie de Vaquez, mais elles sont assez rares ce sont :

- la maladie de Geisbock : où la polyglobulie est associée à une H T A.
- les formes congénitales et familiales.
- les formes à splénomégalie pré-érythrémique.
- les formes hématologiques où l'on trouve :
  * une association d'emblée : maladie de Vaquez et leucémie myéloïde chronique.
  * l'existence d'un état leucémoïde, qui serait fréquent, selon certains, dans la maladie de Vaquez.
  * une forme de passage avec la myélose hyperthrombocytaire.
  * des formes mixtes d'érythrémie et de leucémie lymphoïde.

Mais ces formes hématologiques sont rarement mentionnées, car elles semblent être surtout des syndromes d'emprunt et des formes de passage avec des affections voisines.

L'évolution de la maladie de Vaquez

Elle est lente. Cette affection est chronique et évolue sur 10 à 20 ans. On a noté tout de même des formes à évolution rapide (2 - 3 ans) mais plus rarement.

Cette maladie est en général caractérisée par des poussées d'aggravation séparées par des périodes de stabilisation relative.

Il y a souvent des accidents vasculaires qui surviennent au cours de l'évolution et qui mettent parfois un terme brutal à la maladie. Ce sont les complications cérébrales qui sont les plus fréquentes, puis les thromboses des autres territoires, ensuite les hémorragies.

Ces complications mises à part, l'évolution se fait vers une défaillance cardiaque ou une néphrite chronique hypertensive.

- Il peut y avoir des infections intercurrentes touchant surtout le système respiratoire.(bronchite, tuberculose pulmonaire, emphysème)
- Il peut également y avoir une transformation en leucémie myéloïde, qui, selon certains, serait fréquente. (De Backer et Lawrence notent 6 cas sur 150 malades ; Byron Hall : 1 cas sur 100 ; ainsi que Olmer, Monge, Marchal et Zimmerman) D'autres n'en n'ont jamais observé.
- Il peut aussi y avoir évolution vers une myélose érythroblastique ; transformation insidieuse au cours de laquelle s'installe une anémie de fâcheux pronostic. Selon certains cette évolution serait favorisée par un traitement radiothérapique (Dameshek qui relève 10 à 20 % de transformation en myélose érythroblastique. Pour Minot et Buckman : 3 fois sur 15. Pour Rosenthal : 3 fois sur 75)
- L'évolution vers une leucose aiguë parait survenir uniquement chez les malades ayant reçu un traitement par le phosphore 32 ou radiothérapie.

Le Pronostic :

Il ne dépend pas du taux initial des globules rouges ; et l'importance des signes cliniques n'est pas proportionnelle à la gravité de l'évolution.

La gravité de la maladie est la même chez les hommes et chez les femmes.

On ne peut rien affirmer sur la pathogénie de cette maladie.

Trois faits la caractérisent :

* hyperproduction d'érythrocytes.
* diminution de la destruction des hématies.(ces deux facteurs pouvant être liés)
* augmentation de la durée de vie des globules rouges.

On a évoqué un dysfonctionnement neuro-hormonal (hyperfonctionnement hypophysaire)

De nombreux traitements ont été proposés pour la maladie de Vaquez. Peu d'entre eux ont été vraiment efficaces.

HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE LA POLYGLOBULIE

- Certaines substances telles que :

La quinine, l'iodothyrine, l'extrait d'hypophyse et l'arsenite de potasse furent abandonnées car les résultats obtenus étaient éphémères.

- L'oxygénothérapie, utilisé pour ses propriétés de vecteur d'oxygène, non plus.

- Le benzol, donne des résultats médiocres et est très dangereux.

- Les anti-mitotiques tels les anti-acides foliques, l'uréthane, les anti-cholestérolémiques, n'ont donné aucune amélioration valable.

- Les anti-paludiques de synthèse ;

La pyriméthamine (Malocide) donne une amélioration nette et rapide mais des accidents graves d'aplasie médullaire peuvent survenir, des hémorragies intestinales, et même la mort subite.

Leur toxicité les fait peu employer en France.

- Moutarde azotée

Elle entraine une normalisation de la formule avec des rémissions durant entre 4 et 8 mois. Mais ce traitement augmenterait la fréquence des transformations leucémiques.

- On a aussi essayé des traitements adjuvants, tel le citrate de soude, qui tenterait d'éviter l'apparition des thromboses.

- Les régimes alimentaires.

Une des hypothèses attribuait la polyglobulie à une exagération de la production du principe gastrique anti-pernicieux.

C'est pourquoi certains ont proposé :

. des régimes pauvres en albumine car le facteur de Castle est transporté par les albumines.

. des régimes pauvres en sucres.

. des régimes riches en graisses.

Ces régimes peuvent freiner la production de globules rouges dans une certaine mesure, mais il est difficile de les appliquer correctement dans une affection de longue durée.

- L'hépatothérapie (injection d'extrait hépatique anti-pernicieux), ne semblait pas entrainer d'amélioration.

- Les injections d'extrait de rate

Basées sur l'hypothèse que la rate posséderait une hormone pouvant hémolyser les globules rouges. Mais cette méthode n'obtint pas de grands succès.

- La phénylhydrazine

C'était un traitement de choix avant l'ère du phosphore 32, mais il est très peu employé actuellement, dans quelques cas seulement.

Les rémissions obtenues ne sont jamais définitives et cette substance est dangereuse. La baisse du taux des globules rouges qu'elle entraine réalise une hémolyse intra-vasculaire. Il se produit donc une hausse de la bilirubinémie et toutes les conséquences d'une anémie hémolytique ; donc possibilité : d'ictère, de déglobulisation massive, thromboses veineuses car il y a persistance de l'hyperplaquettose et de l'hypercoagulabilité. De plus, cette drogue possède un effet toxique à l'égard des foies cirrhotiques que l'on trouve parfois associés à l'érythrémie (syndrome de Mosse).

- La radiothérapie

Ce traitement fut utilisé pour la première fois dans un cas de polyglobulie en 1904 par Vaquez et Laubry.

Ces séances d'irradiation de la rate ne donnèrent pas de très bons résultats.

Il y eut en 1917, des irradiations des os longs et du sternum.

La téléroentgenthérapie totale permet d'irradier dans une même séance la totalité de l'organisme avec des doses faibles et très pénétrantes de rayons X, ce qui permet d'atteindre l'ensemble des organes hématopoïétiques. Mais l'amélioration est en général transitoire, suivie de récidives qui réclament de nouvelles séries de rayons, lesquelles peuvent conduire à des anémies ou à l'aplasie médullaire totale.

Ce traitement est de maniement difficile et nécessite de constants contrôles hématologiques. Il est d'éfficacité relative, de faible durée d'action, et n'est plus utilisé.

- Phosphore 32

Le p. ^{32} a été introduit dans le traitement des Polyglobulies en 1938 par Lawrence.

Il y a eu à cette époque un grand succès qui a duré jusque vers les années 1960. Encore maintenant, de toutes les thérapeutiques usitées, la plus éprouvée est l'utilisation du radio-phosphore.

Mais la discussion reste ouverte car on voit apparaitre chez les sujets traités, des leucémies aigues, dans une proportion notable de cas.

Le p. 32 se fixe dans l'organisme au niveau des cellules en croissance et de la moëlle osseuse. Son rayonnement inhibe globalement le tissu hématopoïétique médullaire. Il est administré le plus souvent sous forme buvable, un peu moins précise que la voie I. V., mais qui évite des manipulations délicates.

Les effets de son action apparaissent en :

- 2 à 3 semaines pour les leucocytes et les thrombocytes.

- mais en 2 à 3 mois pour les hémathies. Ce délai impose, un recours aux saignées avant l'administration du p. 32.

On peut administrer une dose de 0,9 millicuries par 10 kg de poids, ou en général une dose unique de 7 millicuries.

L'effet du traitement est contrôlé par des numérations mensuelles pendant les 6 premiers mois et trimestrilles ensuite.

En cas d'échec on fait une deuxième cure dans les 3 à 6 mois suivant la précédente.

On considère que la rémission est obtenue quand le nombre des hématies est inférieur ou égal à 5.500.000 selon Croizat, et inférieur à 5.000.000 selon Fauvert.

En 1972, Jean Olmer a fait une étude de 40 cas de maladie de Vaquez traités par p. 32.

Ce traitement a été institué entre 1954 et 1967.

La première cure a entrainé une rémission dans 90% des cas, qui a duré en moyenne 25 mois.

Mais lors des cures suivantes, auxquelles on a recours obligatoirement, les echecs sont plus nombreux et les rémissions moins longues. Il y a également des cas de résistance primaire au p. 32. (3 cas sur 40 chez Olmer).

De plus une radio-résistance apparait parfois en cours de traitement et oblige à un changementde méthode.

Dans cette série de 40 malades, la moyenne de survie globale a été de 7,8 années. Pour la totalité des survivants, la durée moyenne de la maladie en cours est de 9 ans 1/2.

Selon Lawrence la durée d'évolution chez ces malades qu'il avait traités avait été de 13 ans.

Il semble, en général, que la moyenne de survie à partir de la

première prise de p. 32, soit de 11 ans.

Selon Videbaek, la durée moyenne de survie des sujets avant l'introduction du p. 32, était de 6 ans 1/2.

Mais alors, qu'en 1959, Lawrence et W. G. Donald, déclaraient que "l'augmentation de la susceptibilité des patients à lamalignité ne semble pas être due à la radiothérapie".
et qu'en 1958, en U.R.S.S., on déclarait "ne pas observer l'augmentation de la survenue de leucémie aigue ou chronique chez les patients traités au p. 32", il semble à présent vraisemblable que la fréquence de leucémie aigue a augmenté notablement depuis l'emploi du p. 32.

C'est l'opinion de nombreux médecins tels : Videback, Schwartz, Ehrlich, Modan, Lilienfeld, Olmer, Osgood ...

En 1964 déjà, Osgood déclarait que "le traitement par p. 32 augmente l'incidence des leucémies aigues dans la polyglobulie mais prolonge la survie davantage que les autres traitements".

Le risque de leucose aigue semble être proportionnel à la dose administrée.

On se demande s'il y a un moment de survenue de la leucose dans la maladie, et par rapport à la mise en train du traitement radio actif.

Selon Osgood, il y a des cas de leucémie allant de moins d'un mois à 149 mois après la première prise de p. 32 ; ce qui, dans le cas où le p. 32 est vraiment responsable, devrait en limiter singulièrement l'emploi.

Olmer conclut en préconisant d'éviter le radio-phosphore chez les sujets jeunes, et de le prescrire aux sujets âgés qui ont une espérance de vie limitée. De plus, étant donné qu'une radio-résistance n'est pas rare, en cours de traitement, il faudrait retarder le plus possible l'administration de p. 32.
Il est également nécessaire d'user avec prudence du p. 32 dans les polyglobulies vieillies devenues "fragiles" et souvent radio-resistantes. Comme le risque de complications vasculaires et moins grand avec le radio-phosphore qu'avec la chimiothérapie, Olmer se demande si une fin plus tardive par leucémie n'est pas préférable à une fatalité vasculaire précoce.

Osgood avait également suggéré "qu'il est préférable de mourir dans 12 ans de leucémie que dans 6 ans d'hémorragie cérébroménin gée".

- Chimiothérapie

Diverses chimiothérapies peuvent être employées, il y a les agents alkylants et non alkylants.

1.- Parmi les agents alkylants, le :

a) Myléran : est le plus utilisé (4 à 6 mg par jour).

La durée moyenne de rémission non entretenue est supérieure de 15 mois à celle observée après chlorambucil ou cyclophosphamide, mais très variable selon les sujets.

Le taux de rémission est supérieur à 80% en général, mais la toxicité est non négligeable :

- leucopénie
- thrombopénie
- troubles digestifs
- chute de cheveux
- aplasie mortelle chez les patients mal surveillés

alors que le Radio-Phosphore n'a pas entrainé un seul accident grave pour 1060 injections faites dans un service hospitalier.

b) le dibromomannitol : a la même toxicité, mais l'efficacité est inférieure et la durée de rémission est plus brève.

c) Chlorambucil et Melphalan : ces deux drogues entrainent des taux de rémission de 90%, non différents de celui obtenu avec le p. 32.

Mais la rémission est obtenue au prix d'une toxicité digestive et hématologique importante.

Le Melphalan a une action supérieure à celle du chlorambucil.

- la durée des rémissions obtenues avec les agents alkylants est donc courte.
- le risque d'accidents hématologiques est sévère.
- la surveillance est astreignante.
- les cas de transformation leucémique chez les patients traités exclusivement par les agents alkylants, ne sont pas négligeables.

2.- Les agents non alkylants :

a) la cytosine-arabinoside par perfusion I.V.
l'aza-uridine
le méthotrexate

ont entrainé des taux de rémissions faibles et une toxicité digestive importante. Ils ne sont plus employés.

b) l'hydroxyurée entraine une inhibition spécifique des cellules en phase de synthèse de l'ADN (phase s).

- le taux de rémission obtenu est de 75%, il est donc plus faible qu'avec le p. 32 ou les alkylants.
- la durée pour obtenir la rémission est plus longue.
- la toxicité digestive et hématologique est plus élevée.
- la surveillance hématologique régulière est indispensable.
- la durée des rémissions non entretenues est très brève.

Cette drogue est donc éliminée comme traitement d'attaque mais est possible à utliser comme traitement d'entretien. Le mode de prescription peut-être un facteur important pour l'efficacité de celle-ci.

c) dérivé de la pipérazine. Cette drogue entraine fréquemment des cytopénies. L'efficacité et le risque, à long terme, sont encore inconnus.

Conclusion :

- La toxicité des diverses chimiothérapies est supérieure à celle du p. 32.
- La surveillance exigée doit être rigoureuse et régulière.
- Le temps pour obtenir une rémission est aussi long ou plus long qu'après p. 32.
  De plus, il faut des saignées complémentaires en cas d'hypervolémie pendant la phase d'induction.
- La durée de rémission est brève avec les Alkylants, encore plus brève avec l'hydroxyurée et le vercyte, par comparaison avec celle induite par p. 32.
  Ceci oblige à poursuivre très régulièrement la surveillance pendant la rémission.

La conclusion de Gardner (Treatment of Polycythemia Vera 1966) est : "nous n'avons pas encore trouvé de chimiothérapie comparable au radiophosphore".

- Les saignées

On pratique des prélèvements répétés de 200 à 500 gr. C'est une méthode simple, on peut suivre la déglobulisation et arrêter quand on le veut. Elle est efficace à n'importe quelle phase de la maladie ; son action est rapide, il n'y a pas d'accoutumance.

Mais la durée d'action est brève, ce qui oblige à renouveler le traitement fréquemment.

Il y a une fuite importante de fer et de protéines plasmatiques et les saignées n'empêchent pas parfois la survenue d'accidents graves ou mortels. (thromboses).

- L'exanguino-plasmathérapie

En même temps que la saignée, est injectée une quantité de plasma inférieure ou égale à celle du sang soustrait ; ceci évite les troubles hémodynamiques dont on avait rendue responsables les saignées. Cela freinerait la prolifération des globules rouges, en réaction à la saignée. Cela diminue aussi la fuite de protéines plasmatiques. On fait en général une série de 2 à 3 saignées-plasma à deux jours d'intervalle. Mais la durée des rémissions est toujours très courte, ne dépassant pas 6 mois, le plus souvent entre 2 et 3 mois, et, tout de suite, après survient une réaction globulaire.
Parfois chute de la sidérémie et même asidérémie totale, qui oblige à une surveillance de l'hémoglobine et du fersérique.

Ce traitement, qui doit être continuellement renouvelé, oblige à une astreinte pénible.

L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE

1°) L'Ankylostomiase

Cette maladie touche un quart de la population mondiale.
C'est une parasitose endémique en milieu tropical, mais elle existait aussi en France. C'est une maladie professionnelle pour les mineurs de fond, les travailleurs des tunnels, les travailleurs agricoles dans les marais, les rizières, les champignonnières, où la température est supérieure ou égale à 20 degrés.

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1880 à l'occasion du percement du tunnel du Saint-Gothard.

1) Rappel parasitologique

Il y a 2 espèces principales :

- Ankylostoma duodénale
- Necator Américanus

Ce sont des Némathelminthes de l'ordre des Nématodes.

Les adultes pondent des oeufs dans l'intestin grêle, qui sont rejetés dans le milieu extérieur avec les selles. Ils ont 60 à 70 u de long sur 40 u de large, sont transparents incolores, à coque lisse et mince, contenant 4 blastomères pour A. duodénal, et 9 blastomères pour N. Americanus.

Pour qu'il puisse éclore dans le milieu extérieur, l'oeuf a besoin de conditions particulières de chaleur, d'humidité et d'obscurité.

Nécator a besoin de 25° - 30°, et se rencontre dans les régions chaudes d'Afrique, d'Asie et d'Amérique.

Ankylostoma duodénale a besoin d'une température plus basse (22°) et la distribution est plus cosmopolite.

Le sol doit être meuble, fait d'humus ; en pays d'endémie, infestation sur les plages souillées par les déjections humaines ou animales.

En 24-48 heures, l'oeuf donne une larve rhabditoïde, puis une larve strongyloïde de stade II, enfin une larve strongyloïde enkystée, infestante, au 7ème - 8ème jour.

La différence entre les deux espèces, importante pour le traitement, est faite grâce à la culture sur papier filtre, en tube à essai rempli de 5ml d'eau stérile, ou en boite de Pétri.

La larve infestante, très mobile, remonte à la surface, va se placer

sur des supports à l'air libre (chaumes de riz, pilièrs des mines, ou, en pays d'endémie, à la surface du sol). Il faut que la larve soit menacée de dessèchement pour pénètrer dans un tissu vivant et chaud.

Ceci a été démontré lors d'infestation provoquée (Pr. L.C. Brumpt).

La larve, mise dans l'eau, n'a aucune tendance à traverser la peau comme les cercaires de bilharzies mais, déposée sur un buvard humide, le dessèchement lent entraine une traversée cutanée, favorisée encore par la macération de la peau.

L'infestation ne peut jamais se produire dans l'eau car les larves ne nagent pas et tombent au fond.

La pénétration des larves se fait en 5 minutes.

L'ingestion serait aussi possible pour A. duodenale.

Au 3ème jour, apparait le stade pulmonaire. La larve rampe sur la muqueuse bronchique, puis trachéale, aidée par les secrétions bronchiques. Ce qui expliquerait que certaines puissent pénétrer dans la muqueuse ou dépasser le carrefour pharyngé et gagner les trompes d'Eustache ou les fosses nasales (L.C. Brumpt). Puis la larve est déglutie, passe par l'oesophage, l'estomac, et le cycle s'arrête à partir du 8ème jour dans le duodénum où elle termine son développement. Elle donne des adultes mâles et femelles qui s'accouplent et la ponte débute entre le 40ème et le 50ème jour.

2) La symptomatologie est la suivante :

a) lésions cutanées :

- prurit constant.
- érythème en nappe fait de petites papules rosées, centrées par un point rouge. C'est un érythème s'effaçant à la vitro-pression, il apparait dans les heures qui suivent et s'efface en 1, 2 ou 3 jours.

Il n'y a pas d'allergie lors de la première infestation.

b) phénomènes respiratoires :

sur 50 ankylostomoses provoquées expérimentalement, il ne fut trouvé aucun signe physique, et les radios pulmonaires ne révélèrent jamais d'infiltrats labiles : "l'Ankylostomose ne semble pas pouvoir déterminer un syndrome de Loeffler". (Pr; Brumpt).

On note seulement une symptomatologie laryngo-pharyngée :

- angine, enrouement, toux sèche, puis dysphagie avec sialhorrée. De nombreux auteurs pensent que les signes pulmonaires sont rares voire inexistants (Pr. Brumpt) Garin, Loughlin et Stoll, Strong Faust et Russel, Manson Bahr).

c) signes intestinaux :

Les larves arrivent dans le duodénum vers le 8ème jour après l'infestation. Le développement, silencieux cliniquement, se fait dans le duodénum. La duodénite apparait entre la 3ème et 4ème semaine. Sa durée est de 1 mois, et elle semble être en rapport avec la maturation des Ankylostomes, leur accouplement et le début de la ponte qui survient environ 6 semaines après l'infestation.

Après une primo-infestation, cette duodénite parait-être constante. Mais elle ne se produit plus lors des réinfestations successives.

Il y a 4 signes cliniques caractérisant cette duodénite :

- douleur
- vomissement
- diarrhée
- altération de l'état général.

- La douleur est de siège épigastrique, elle irradie peu, et ne semble pas en rapport avec le nombre de vers. C'est une douleur pseudo-ulcéreuse mais d'horaire capricieux, et en général accompagnée de troubles neuro-végétatifs vagotoniques (nausée, pyrosis, éructation, palpitations).

Parfois la douleur est à type de colite. Le plus souvent, elle se traduit par des pincements, tiraillements, déchirures d'estomac, sensation de boule qui remonte, parfois faim douloureuse.

Il peut y avoir aussi des brûlures post-prandiales alternant avec des crampes. Perversion du goût, géophagie dans les pays d'endémie (un enfant léchait les murs, d'autres mangent la boue, la terre, ceci correspond à une hyperacidité gastrique).

- La diarrhée est constante.
Elle survient quelques jours après le début de la duodénite.
En général, 5 à 10 selles par jours, mais il n'y a jamais de vrai syndrome dysentériforme.
Il n'y aurait jamais de moelena ou de mucus sanglant au début de la diarrhée. Ce n'est qu'à la fin de la duodénite que les recherches microchimiques du sang dans les selles sont positives.

Pour leur développement jusqu'au stade adulte les larves ont besoin d'énormes quantités de sang, qu'elles aspirent dans les vaisseaux de la muqueuse, et dont une partie est rejetée dans la lumière intestinale, ce qui explique qu'on en trouve plus à la fin de la duodénite et lors de la présence des oeufs dans les selles.

La douleur dépasse rarement une quinzaine de jours.

La diarrhée dure en général 2 à 4 semaines, en diminuant progressivement. Elle réapparait très discrètement lors des réinfestations.

- altération de l'état général.

Il y a une asthénie, une pâleur, un amaigrissement constant.

La diarrhée, les douleurs et l'anémie légère expliquent l'atteinte de l'état général.

Il n'y a jamais eu de poussées fébriles dans les infestations artificielles, et d'après le Pr. Brumpt : "la fièvre ankylostomique n'existe pas. L'existence d'une poussée fébrile doit toujours faire rechercher une autre explication par un examen complet sans se contenter du diagnostic parasitaire initial".

d) <u>signes hématologiques</u> :
Ils sont particuliers, ils portent essentiellement sur les globules blancs et plus particulièrement sur les éosinophiles, accessoirement sur les globules rouges.

- les éosinophiles, chez l'adulte, représentent 2 à 3 % des leucocytes (150 à 300 éléments par mm^3) et chez l'enfant 5 à 7 %. Lavier décrivit le premier la courbe de l'eosinophilie au cours des helminthiases et il montra que "l'eosinophilie de ces parasitoses n'a pas le caractère statique qu'on semble devoir lui attribuer, c'est au contraire un phénomène essentiellement évolutif que, non pas un chiffre, mais toute une série de chiffres peut exprimer".

Messieurs Brumpt et Duvoir, lors du traitement de la polyglobulie par l'Ankylostomose, donnent des chiffres successifs de l'eosinophilie au cours de l'évolution du parasite dans l'organisme. La courbe montre que le début de l'hypereosinophilie apparait vers le 20ème jour alors que les larves sont déjà installées dans l'intestin. Les oeufs apparaissent dans les selles quand l'eosinophilie est d'environ 30%.

Le maximum apparait vers le 3ème mois pour redescendre ensuite, et les chiffres sont encore de 20% au 160ème jour.

Cette eosinophilie semble être d'origine allergique et non spécifique et ne peut donc être utilisée comme moyen de dépistage d'une Ankylostomiase.

- L'anémie est due à la spoliation sanguine provoquée par les vers. Le Pr. Brumpt, lors de ses infestations expérimentales chez les polyglobuliques note que la diminution des hématies commence un mois après l'infestation, qu'elle atteint un maximum vers le 4ème mois, puis se répare lentement en 3 à 4 mois, mais incomplètement.

Si la duodénite est très intense, elle chasse les vers de l'intestin par exsudation abondante et hyperpéristaltisme et il ne peut pas y avoir d'anémie.

En général, il s'agit d'une anémie normochrome et plastique mais il y a parfois hypochromie à partir du 4ème mois.

Il y a parfois des tendances hémorragiques passagères.

- Lors des surinfestations, la gourme et le catarrhe sont présents, ainsi qu'une dysphagie, mais il n'y a pas de duodénite.

Le Diagnostic :

Soupçonné par la clinique, il est affirmé par la découverte des oeufs dans les selles, entre le 40ème et le 50ème jour après l'infestation. La recherche se fait d'abord à l'examen direct après concentration des selles, soit par la méthode de Teleman-Rivas, soit par celle de Willis.

Puis le diagnostic d'espèce doit être fait sur les larves après mise en culture.

Le Traitement :

Dans le cas d'une primo-infestation les parasites sont tous de même âge et la précocité du diagnostic facilitera la disparition de ces vers jeunes ou immatures.

Il est important de distinguer Ankylostoma duodénale et Nécator Américanus qui présentent une sensibilité différente vis-à-vis des médicaments. Le contrôle d'efficacité se fera par l'examen coprologique qui devra être fait 15 à 20 jours après, car certaines femelles seulement intoxiquées, peuvent pondre de nouveau quelques jours après le traitement.

En pratique, 2 médicaments sont utilisés dans le monde, car très actifs, pratiquement atoxiques et ne nécessitant pas de purgation, mais seulement un régime sans graisses pendant quelques jours.

- Le Tétrachloréthylène est polyvalent.
  Après avoir éliminé les hépatiques, les rénaux et les cardiaques, on le prescrit le matin à jeûn, à la dose de 4 à 5 cm^3 ou 0,10 à 0,12 cm^3 par kilo.
  Il faudra en général faire une deuxième cure, 8 à 10 jours après pour obtenir un bon résultat. Il est très actif sur Ascaris, Trichocéphale, Oxyures, Fasciolepsis Buski.

- L'Alcopar (hydroxynaphtoate de béphénium) est surtout actif sur l'ankylostome. On le donne le matin à jeûn à la dose de 5 gr. chez l'adulte et 2,5 gr. chez l'enfant de moins de deux ans. Cette dose peut-être renouvelée 3 à 4 jours de suite.

  La guérison est facile à obtenir lors de la primo-infestation.

2°) Technique de l'Ankylostomothérapie

- Principe : on cherche à créer une anémie par apoliation sanguine continue au moyen des ankylostomes. Dans l'ankylostomose spontanée, il existe plusieurs types d'anémies :

  - anémie subaigue dans les fortes infestations, anémie plastique avec réticulocytose sanguine isochrome.

  - anémie chronique, au-délà du 6ème mois :
    - formes légères, isochromes avec simple diminution du nombre des globules rouges.
    - forme moyenne, hypochrome.
    - forme grave (souffle cardiaque, oedème).

- Technique : Les larves sont déposées sur un papier buvard humide, après avoir été comptées, elles sont mises au contact de la peau du sujet, sur la face interne du bras ou sur la cuisse. Quand le buvard sera sec les larves pénétreront à travers la peau. Cette inoculation est indolore.

L'Ankylostome ne se multiplie pas dans l'organisme, le passage dans le milieu extérieur étant indispensable à son évolution. Les pertes quotidiennes de sang sont de : - 0,20 ml pour Ankylostoma duodénale.
- 0,03 ml pour Nécator.

On peut étudier les pertes réelles chez un malade, par les radio-isotopes, fer et chrome.

L'Ankylostome consommerait plus de sang pendant la maturation que plus tard. Si on veut obtenir une perte de sang de 1 litre par mois, soit 33 ml. par jour, on appliquera en une fois :

$$\frac{33}{0.20} = 165 \text{ ankylostomes.}$$

Surveillance du traitement :

1) avant l'infestation :

- NFS
- mesure pondérale de l'hémoglobine

- hématocrite
- fer sérique : capacité totale
  capacité virtuelle de fixation.
- protéines plasmatiques.

On connaitra le degré de l'infestation par le comptage des oeufs dans les selles. En moyenne, mille oeufs par gramme de selles correspondent à cent vers.

Ce traitement ne nécessite pas une surveillance régulière un hémogramme de temps en temps est suffisant.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE PAR RAPPORT AUX AUTRES TRAITEMENTS

En chimiothérapie, c'est le Myleran qui est actuellement le plus utilisé.

1°) Le Myléran :

- avantages :
  - retour à la normale du chiffre des hématies en 3 mois environ, et le plus souvent pas de diminution grave du taux des leucocytes et des plaquettes.
  - efficace en cas de transformation myéloïde.
    efficace dans les polyglobulies vieillies, "fragiles", radio-résistantes.
  - avantage en cas d'impossiblité de traitement par le p.32.
- inconvénients :
  - nécessité d'une surveillance clinique et hématologique régulière.
  - possibilité de thrombopénie importante, de pancytopénie.
  - les rémissions ne sont que d'environ 8 mois.
    Les rechutes sont inévitables.
  - action thérapeutique inférieure à celle du p. 32.

2°) Le Phosphore 32.

- avantages :
  - le p. 32 exige moins de surveillance clinique et hématologique que la chimiothérapie.

- aucune pilule ne risque d'être oubliée.

- l'amélioration est plus rapide plus complète, plus durable.

- la toxicité est moins grande que celle des agents chimiques.

- la durée pour obtenir la rémission est moins longue que celle de la chimiothérapie.

- inconvénients :

- il existe parfois une intolérance (vomissements, malaise général, larmoiement, amaurose, éruption).

- l'effet de l'irradiation se fait sentir au bout de 8 à 10 semaines.

- il y a des rechutes.

- dans les mois suivant le début du traitement, peut survenir une anémie parfois sévère, une leucopénie, ou une chute du chiffre des plaquettes, ou encore une hypoplasie médullaire.

- parfois radio-résistance primaire ou en cours de traitement.

- l'inconvénient majeur qui est en fait la véritable complication du radio-phosphore, c'est la fréquence de survenue de leucémie aiguë.

3°) Les saignées :

- avantages :

- méthode facile, efficace à n'importe quel moment et d'action immédiate.

- on l'adapte à la déglobulisation voulue.

- on l'arrête quand on le désire.

- méthode qui n'a pas été assez utilisée ; on n'a donc aucune statistique valable permettant de la mettre au rang des autres traitements.

- inconvénients :

- durée d'action brève obligeant à renouveler le traitement fréquemment.

- répétition astreignante des prèlèvements.

- les veines des malades sont abimées.

- fuite importante de protéine plasmatiques.

- apparition d'ulcères gastroduodénaux et de troubles ostéo-articulaires.

4°) L'Ankylostomothérapie :

- avantages :

- ce sont ceux de la saignée moins les inconvénients de cette dernière.
En fait, les avantages de l'Ankylostomothérapie sont faits des inconvénients des autres traitements.

- l'application des Ankylostomes est facile, on peut la répèter plusieurs fois par an en cas de besoin.
Le nombre de larves appliquées sur la peau est adapté à l'importance de la chute globulaire désirée.

- les Ankylostomes ne se reproduisent pas dans l'intestin car le passage dans le milieu extérieur est indispensable à leur évolution.

- on est toujours maitre de l'infestation, qui peut être diminuée ou supprimée par les vermifuges très facilement.

- Ce traitement ne nécessite pas une étroite surveillance.
Les plaquettes et les leucocytes ne sont pas modifiés, sauf dans le sens d'une hyperleucocytose à

éosinophiles et à neutrophiles.

- les Ankylostomes secrètent des substances anti-coagulantes et hémolytiques, ce qui peut être bénéfique dans une maladie où les complications thrombotiques sont fréquentes.

- ils secrètent probablement des vitamines, thiamine, par exemple.
  D'après le Pr. Brumpt, les béri-bériques ne sont pratiquement jamais ankylostomés et les ankylostomés jamais béri-bériques.

- chez les femmes ménopausées on assiste au retour des règles.

- la symptomatologie clinique de l'infestation est passagère.

- on évite, par ce traitement, la perte de protéines plasmatiques.

- un avantage important qu'il reste à citer, est le fait qu'une évolution de la polyglobulie vers la leucémie est rarissime.

- inconvénients :

  - ils sont mineurs et passagers : ce sont la duodénite qui se produit au 30ème jour de la primo-infestation.

  - l'allergie cutanée lors des réinfestations.

Parmi les malades du Pr. Brumpt, nous avons choisi deux cas paraissant intéressants. Il s'agit de deux sujets traités par Ankylostomothérapie, le premier depuis 1943 et le second depuis 1948.

M. B ...., 51 ans, manoeuvre, entre à l'hôpital Necker le 28 avril 1943, se plaignant de céphalées, troubles intermittents de la vue.

Un ophtalmologiste qu'il avait consulté, frappé par son teint et l'aspect de son fond d'oeil, avait demandé un examen de sang qui avait révèlé :

7.500.000 hématies.

Le malade est traité par des saignées abondantes, puis subit 15 séances de radiothérapie sur la région duodénale. Sans résultat.

L'orsqu'il vient consulter à Necker la polyglobulie oscille entre 8.790.000 et 10.390.000.

L' Hg atteint 140 %.

La VS est nulle au bout de 3 heures, et n'est que de 3 mm après 24 heures.

GB : 5.000 à 6.200.

(N = 86 % Eo = 1 % M = 13 %).

urée : 0,69 g.

glycémie : 0,94 g.

- Le 28 Mai 1943 : application de 700 larves d'Ankylostome sur la cuisse pendant 1 heure. L'éosinophilie a été précoce et progressive :

8ème jour = 4 %
19 - - = 10 %
30 - - = 36 %
60 - - = 40 %
5ème mois = 51 %

La diminution de la polyglobulie n'a débuté, comme c'est la règle, qu'après plus d'un mois.

29 juin 1943 = 8.610.000.

Ce chiffre va baisser régulièrement pour atteindre 5.070.000 en octobre, et se stabiliser depuis autour de 4.500.000.

Hg : 70 % VG : 0,78.

Il existe donc une légère anémie hypochrome avec éosinophilie oscillant entre 24 et 39º Co. La VS est redevenue normale : 4 à la 1ère heure - 12 à la 2ème heure - 85 à la 24 ème heure. L'amélioration des troubles fonctionnels a suivi une évolution parallèle.

Le 9.7.43 : on compte 750 oeufs par gr. dans les selles.

Le 20.7.43: on compte 6500 oeufs par gr. dans les selles.

La réaction de Meyer est toujours positive. La TA est redevenue normale (14/7) alors qu'elle était à 20/13.

urée : 0,27 g.
foie et rate ont diminué de volume.

- février 1944 : amélioration maintenue. Le malade va très bien.

- 2 juin 1944 : GR : 4.900.000 Hg : 95 %.
7.500 oeufs par gr. dans les selles.

- 25 mai 1948 : Le malade vient consulter, car se plaint depuis 2 mois de "mouches volantes", vertiges, tête lourde. Il a fait, il y a 4 mois, une crise d'angor.

TA = 17.
prurit vespéral attribué au poisson.
rate : 16 cm sur 12
foie : 1 travers de doigt ligne médiane 13 cm.
Le front, la face, les mains sont rouges. Les veines des jambes très dilatées
Il a encore 500 oeufs par gr. et l'éosinophilie est de : 3 %.

- 15 juin 1948 : il a encore 500 oeufs par gr. dans les selles, on réinfeste (application de 300 larves).

- 16 juillet 1948 : GR : 8.400.000 Hg : 145 % VG : 0,85
GB : 9.500.
(N : 81 E : 3 L : 12 M : 3)

- 9 novembre 1948 : GR : 6.900.000 Hg : 130 % VG : 0,94.
GB : 9.100.
(N : 71 E : 13 L : 15 M : 1)

- 2 mai 1949 : GR : 7.900.000.
3.500 oeufs par gr.

- 21 octobre 1953 :
GR : 7.000.000 Hg : 134 % VG : 0,94.
GB : 16.500.
(N : 82 E : 0 B : 0 L : 14 M : 4)

- 30 septembre 1954 : Hg : 140 %.

- 12 octobre 1954 : application de 400 larves.

- 25 juillet 1957 : 4.000 oeufs par gr.

- 8 décembre 1958 : 1.500. oeufs par gr.

GR : 5.200.000 Hg : 100 %.

- 6 novembre 1966 : GR : 2.880.000 Hg : 47%.
GB : 6.600
(N : 62 E : 2 B : 0 L : 25 M : 6)
présence d'érythroblastes.

Le malade est mort le 22 novembre 1966. Il était traité au Pindione à cause de sa maladie coronarienne, et les Ankylostomes, peu nombreux, dépassaient le but. On avait prescrit une cure d'Alcopar.

Le malade avait été ankylostomé 8 fois en 23 ans.

Mr. R...., 57 ans, est traité par application d'Ankylostomes pour la première fois le 5 janvier 1948 à l'hôpital Cochin à l'époque, hématies : 949.000.

Le 13 février 1948 : 7.000.000.
Le 13 mars 1948 : 6.400.000.
Le 13 avril 1948 : 6.200.000.

Le malade, se sentant tellement amélioré dans tous ses symptômes, a repris une activité normale. Il est revenu, alors qu'il était en pleine rechute, les Ankylostomes ayant atteint leur limite de longévité. La polyglobulie reprend. Obligation de réinfester totalement.
- nouvelle réinfestation en juin 1954.
- Le 5 novembre 1956 : GR = 5.820.000 Hg : 95 % VG : 0,81.
GB = 18.000.
(N : 80 Eo : 3 B : 2 L : 10 M : 5)

- Le 18 novembre 1957 : GR : 6.460.000 Hg : 15 g.
GB : 14.000.
(N : 87 Eo : 1 B : 1,5 G L : 5,5 PL : 1 M : 3,5)

- Le 30 juin 1958 : a eu 3 saignées de 200 cc. Dyspnée d'effort, on note une symptomatologie pleurale gauche.
La rate est très augmentée de volume, près de l'ombilic.
On ne redonne pas d'Ankylostomes.

- Le 3 juillet 1958 :GR : 5.100.000 Hg : 102 VG:1
GB : 13.500.
(N : 86,5 Eo : 0,5 B : 0,5 L : 10 M : 2,5)

- Le 1er décembre 1958 : hospitalisation car Mr. R... souffre de céphalées, bouffées de chaleur, thermophobie, dyspnée, et d'un prurit. Douleurs des membres inférieurs qui l'empêchent de marcher plus d'1/4 d'heure.

- 27 août 1960 : GR : 8.450.000 Hg : 120 VG : 0,75.
GB : 16.150.
(N : 85 Eo : 2 B : 1 L : 5 M : 2)

On ne trouve pas d'oeufs dans les selles.

- 23 septembre 1960 : application de 300 larves d'Ankylostomes à la jambe droite.

- 27 janvier 1961 : GR : 5.900.000.
GB : 19.300.
(N : 87 Eo : 5 L : 7 M : 1)
rate augmentée de volume (4 travers de doigt).
foie normal.

- 9 mai 1961 : application de 200 larves sur la jambe gauche.
GR : 6.250.000.

- 29 janvier 1962 : GR : 3.920.000 Hg : 37,5 % VG : 0,48.
GB : 28.100.
(N : 78,5 % Eo : 9 B : 0 L : 9 M : 3,5)
TA : 14 1/2 pouls : 180.
Dyspnée d'effort, bourdonnements d'oreilles, vertiges.
Anorexie, diarrhée.
Il existe une hypochromie.
On dénombre 16.000 oeufs dans les selles.
On prescrit de l'Alcopar.

- 19 février 1962 :
On ne trouve plus d'oeufs dans les selles.
l'Hg est remontée à : 45 %.

- 19 mars 1962 : va bien, a repris ses activités, n'a plus que quelques oeufs dans les selles.
L'Hg est à 60 %.
rate : 3 travers de doigt.
foie : normal.

- 21 mai 1962 : GR : 4.965.000 Hg : 60 % VG : 0,71.
GB : 20.200.
(N : 73 Eo : 5,5 B : 1 L : 18 M : 2,5)

TA : 125/7,5.
Va bien.

- 27 juin 1963 : GR : 5.330.000 Hg : 90 % VG : 0,85
GB : 24.600.
Va très bien.

- 9 septembre 1963 : Va bien.

- 11 février 1965 : GR : 5.800.000 Hg : 120 % VG : 1,04.
GB : 14.600.
(N : 78 Eo : 9 B : 1 (PL : 6 / GL : 5) M : 1)

TA : 16.
Va bien, est actif.

- 25 mai 1965 :
Il existe une érythrose.
La rate est à mi-chemin de l'ombilic.
Application de 120 larves fraiches très mobiles sur la jambe droite.

- 9 septembre 1965 : GR : 5.600.000 Hg : 115 % VG : 1,02.
GB : 21.400.
(N : 77 Eo : 11 B : 1 { PL : 7 / GL : 2 } M : 2)
Ht : 53 %.

- 23 septembre 1965 : application de 100 larves provenant de lui-même.

- 8 décembre 1965 : GR : 5.200.000 Hg : 110 Ht : 50 %.
GB : 21.200.
(N : 83 Eo : 6 B : 0 L : 7 M : 3)

On constate l'apparition d'érythroblastes.

- 11 mars 1966 : GR : 4.600.000 Hg : 95 Ht : 44 %.
GB : 22.600.
(N : 82 Eo : 3 B : 0 L : 13 M : 2)

Va bien, a parfois des bourdonnements d'oreille et une thermophobie.

TA : 14

rate : 4 travers de doigt.

foie normal.

- 18 mars 1966 : On note la présence de 2 myelocytes.

On compte 3.510 oeufs par gramme dans les selles.

- 17 novembre 1966 : GR : 4.000.000 Hg : 60 % VG : 0,62.
GB : 29.800.
(N : 80 Eo : 10 B : 0 L : 6 M : 4)

- 30 novembre 1966 : GR : 4.800.000 Hg : 66 % VG : 0,60.
GB : 20.000.

- 6 décembre 1966 : 3.200 oeufs par gramme (moyenne de 3 échantillons).

- 13 janvier 1967 : GR : 5.400.000 Hg : 77 % VG : 0,70.
GB : 26.300.
(N : 86 Eo : 5 B : 1 L : 5 M : 3)

- 22 avril 1967 : GR : 4.200.000 Hg : 60 % VG : 0,71)
GB : 29.800.
(N : 81 Eo : 9 B : 3 L : 4 M : 3).

- 24 juillet 1967 : GR : 3.100.000 Hg : 58 % VG : 0,94.
GB : 10.400.
(N : 78 Eo : 4 B : 0 L : 16 M : 2)

urée : 0,31 g.

glycémie : 0,95 g.

2.500 oeufs par gramme dans les selles.

L'Ankylostomothérapie a été interrompue par administration d'Alcopar.

Peu après, le malade a été hospitalisé à Saint Antoine pour cancer de la prostate, et opéré.

Il est mort en 1968, à l'âge de 77 ans.

Il avait été ankylostomé 6 fois en 20 ans.

C O N C L U S I O N S .

La malignité de la maladie de Vaquez est discutée mais non établie avec certitude.

Son évolution spontanée est mal connue car la maladie est considérablement modifiée par les nombreux traitements appliqués.

Ces traitements ont pour but :

La soustraction des hématies en excès, par la saignée.

La lyse des hématies par la phènylhydrazine, qui est abandonnée actuellement.

Le freinage de l'hématopoïèse soit par des médicaments aplasiants soit par des substances radioactives, Thorium X, Phosphore 32, ou la radiothérapie.

La thérapeutique de la polycythémie a été rénovée par l'emploi du Phosphore 32. Il est facile à prescrire par os ou par voie intraveineuse et ne demande pas une surveillance trop étroite.

Mais les rechutes nécessitent une répétition des cures, cela peut entraîner une radio-résistance, et si l'on force cette résistance, on aboutit à la véritable complication grave de ce traitement, qui est la leucémie. Il y a également des cas de résistance primaire au phosphore 32.

La survie obtenue avec ce traitement est de 10 ans en moyenne, et c'est pourquoi il est prudent d'éviter le phosphore 32 chez les sujets jeunes.

Parmi les agents alkylants, le Myléran permet d'obtenir des rémissions plus longues que les trois autres :

* Dibromomannitol
* Chlorambual
* Melphalan

Mais la chimiothérapie nécessite une surveillance régulière et rigoureuse.

Bien que la durée de survie soit comparable à celle obtenue avec le phosphore 32, ce traitement lui semble inférieur car :

La toxicité propre des diverses drogues n'est pas négligeable, les thromboses sont plus fréquentes, et la durée moyenne des rémissions obtenues est plus courte d'au moins moitié que celle observée après radio-phosphore.

En 1939, les médecins déçus par la phénylhydrazine, le thorium X et la

radiothérapie, envisageaient le retour à la saignée, traitement simple et symptomatique.

Après la guerre, l'avènement des nouveaux médicaments a donné un espoir et des succès, mais les résultats peuvent être remis en question, et on se demande à l'heure actuelle s'il ne faut pas revenir à la saignée.

On manque de statistiques modernes car très peu de malades sont traités uniquement par la saignée.

La saignée permettrait d'observer l'évolution spontanée de la maladie, qui est très souvent la myélosclérose.

Elle comporte de petits inconvénients, qui sont :

- l'obligation de se rendre périodiquement à une consultation.
- une hypoprotidémie
- la pratique répétée de saignées abondantes aux veines du pli du coude se heurte à des difficultés techniques.

L'Ankylostomothérapie ne présente pas ces petits inconvénients de la saignée tout en ayant tous les avantages.

Les larves strongyloïdes enkystées d'Ankylostoma duodénale sont appliquées sur la peau.

Leur nombre est bien précis et adapté à la chute globulaire désirée.

Les Ankylostomes ne se multiplient pas dans l'organisme.

La duodénite, seul symptôme pénible de l'Ankylostomothérapie, dure du 30ème au 60ème jour lors de la primo-infestation et ne se reproduit pas lors des surinfestations, l'Ankylostomose n'entraine pas d'immunité, ce qui permet donc de surinfester les sujets.

L'Ankylostome a une action spécifique ; il agit par spoliation sanguine ; les hématies sont définitivement soustraites mais le plasma semble redigéré, et il n'y a donc pas d'hypoprotéinémie.

Les Ankylostomes sécrètent des substances anti-coagulantes, probablement aussi des hormones ou des vitamines, thiamine par exemple.

L'hémogramme, fait de temps en temps constitue la seule surveillance nécessaire.

Le traitement peut être supprimé immédiatement avec un vermifuge ; ce qui est parfois nécessaire quand le malade a atteint, après de nombreuses années, un stade de polyglobulie hypochrome et de myélosclérose.

Les résultats sont d'autant meilleurs que le malade n'a pas subi d'autres traitements radio-actif ou aplasiant.

Dans la série d'une cinquantaine de malades traités par Ankylostomothérapie,

les deux derniers malades du Pr. Brumpt ont vécu respectivement 20 ans et 23 ans.

B I B L I O G R A P H I E

- - - - - - - - -

Arthur K. : Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia - (United Birmiughan Hospitals) - 1967.

Bernard J. - Bessis M. : Hématologie clinique Paris - Masson 1968.

Bernard J. : Les maladies du sang. Paris 1948.

Brumpt L.C. : Le traitement des polyglobulies par l'Ankylostomothérapie (Le Progrès Médical) 1944.

Brumpt L.C. : Annales de parasitologie tome 37 - 1952.

Brumpt L.C. : l'Ankylostomiase - Revue du Praticien tome 20 - 1970

Brumpt L.C. : Revue du Praticien - tome 4 - 1954

Brumpt L.C. : Revue du Praticien - tome 8 - 1958

Calmette - Breton : Ankylostomiase (1905)

Chanu : Hémochromatose - résultats du traitement par saignées régulières - cas traité par ankylostomothérapie. thèse Paris - 1964.

Charmot : Désordres hématologiques. conférence de Brazaville - 1961

Chievitz E. - Thiede T. : complications et causes de la mort dans la polyglobulie. Acta Medica Scandinavia - 1962.

Dammert K. - Kaipainen W. J. : acute erythremic myelosis as a terminal stage of polycythemia vera. (university of Helsinki, Finlande) Acta pathologica and microbiologica Scandinavia. - 1960

Duhamel G. - Najman A. - André R. : l'étude histologique de la moëlle osseuse dans la maladie de Vaquez.
Nouvelle revue française d'hématologie Tome 10. N° 2. - 1970.

Gabert J.P. : polyglobulies d'origine rénale thèse Nancy - 1968.

Garin : Ankylostomiase - 1932

Laederich M.M. - Brumpt L. - Teyssier et Gosset J. : Un cas d'érythrémie traité par ankylostomose provoquée. (société médicale des hôpitaux de Paris) - 1944.

Lawrence - Donald W.G. : American journal of the Medical Sciences. (University of california) - 1959.

Mallarmé : le traitement actuel de la maladie de Vaquez (semaine des hôpitaux de Paris) _ 1959.

Najean Y. - Dresch C. - Rain J.D. - Delobel J. P - Pecking A. : les éléments du choix thérapeutique dans les polyglobulies vraies - l'efficacité de la chimiothérapie. (La nouvelle presse médicale) mai 1973.

Norcross J. W. : radioactive treatment of Polycythemia vera - (Lahey clinic Foundation Boston) 1968.

Nozais J.P. : primo-infestation ankylostomienne - thèse Paris - 1965.

Olmer J. - Moutaffian J.J. : le phosphore radioactif dans le traitement des polyglobulies primitives - (Progrès médical) 1972.

Osgood E.E. : contrasting incidence of acute monocytic and granulocytic leukemias in P 32. treated patients with polycythemia vera and chronic lymphotic leukemia - (JOURNAL of Laboratory and clinical Medicine) 1964.

Perelman : Polyglobulies primitives, maladie de Vaquez. (feuillets médicaux N° 5) 1958.

Petit : Polyglobulie survenant au cours de l'évolution des tumeurs malignes. thèse. Lyon - 1963.

Raffard J. : l'Ankylostomothérapie dans l'hémochromatose idiopathique thèse. Paris 1973.

Rain J.D. - Dresch C. - Saïd A. - Najeau Y. : les éléments du choix thérapeutique dans les polyglobulies vraies - Evolution à long terme de 286 malades traités par P 32. (La nouvelle presse médicale) Juin 1973.

Revol L. : la maladie de Vaquez, étude étiologique, clinique et hématologique. (Revue du Praticien, septembre 1962).

Rochant : Polyglobulie de l'hypoventilation alvéolaire chronique. thèse Paris - 1965.

Saigot T. : polyglobulie - diagnostic et traitement. 1971.

Tubiana - Vallée - Boiron - Perez : le devenir des polyglobulies essentielles traitées par le phosphore radioactif, (Nouvelle revue française d'hématologie)

Vallée G. - Boivin P. - Dormont J. - Soulier J.P. : traitement actuel de la maladie de Vaquez (La presse Médicale) mars 1969.

Védère M. : traitement de la polyglobulie par le 1 - 4 diméthane sulfonyl oxy butane. thèse Paris - 1962.

Viboud J. : la maladie de Vaquez thèse Lyon - 1960.

Wasserman - Bassen : Polycythémie Encyclopédie médico-chirurgicale " SANG " - 1958.